

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-172511

(43)Date of publication of application : 26.06.2001

(51)Int.Cl.

C08L101/02
A61L 27/00
A61L 29/00
C01B 25/32
C08K 3/32
C08K 9/06
C09C 3/12

(21)Application number : 11-355404

(71)Applicant :

NOF CORP

NATL INST FOR RESEARCH IN INORGANIC MATERIALS MEXT

(22)Date of filing : 15.12.1999

(72)Inventor :

TANAKA JUNZO

FURUZONO TSUTOMU

SONODA KENSAKU

(54) CALCIUM PHOSPHATE-POLYMER COMPOSITE AND ITS PRODUCTION AND USE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a calcium phosphate-polymer composite which has biocompatibility and properties of closely sticking or adhering to biological tissue, is useful for a medical material, and comprises calcium phosphate particles and a base polymer, a production method thereof, and a medical material prepared by using the composite.

SOLUTION: This composite comprises calcium phosphate particles having active groups and a base polymer and is formed by chemically reacting the active groups of the calcium phosphate particles with active groups of the base polymer.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**Japanese Publication for Unexamined Patent
Application No. 172511/2001 (*Tokukai* 2001-172511)**

A. Relevance of the Above-identified Document

This document has relevance to all claims of the present application.

B. Translation of the Relevant Passages of the Document

[MEANS TO SOLVE THE PROBLEMS]

The present invention is made in view of the foregoing objects, and provides a method of processing an inorganic biomaterial containing at least CaO and P₂O₅ in an aqueous solution of 10-20°C containing calcium and/or phosphoric acid.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-172511
(P2001-172511A)

(43) 公開日 平成13年6月26日 (2001. 6. 26)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
C 0 8 L 101/02		C 0 8 L 101/02	4 C 0 8 1
A 6 1 L 27/00		A 6 1 L 27/00	P 4 J 0 0 2
	29/00		B 4 J 0 3 7
C 0 1 B 25/32		C 0 1 B 25/32	V
C 0 8 K 3/32		C 0 8 K 3/32	
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 11 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平11-355404

(22) 出願日 平成11年12月15日 (1999. 12. 15)

(71) 出願人 000004341
日本油脂株式会社
東京都渋谷区恵比寿四丁目20番3号
(71) 出願人 301000022
文部科学省無機材質研究所長
茨城県つくば市並木一丁目1番
(72) 発明者 田中 順三
茨城県つくば市鹿島台3-6
(72) 発明者 古蘭 勉
茨城県つくば市梅園2-17-6
(72) 発明者 園田 賢作
茨城県つくば市春日2-17-14

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リン酸カルシウム-高分子複合体、製造方法及び用途

(57) 【要約】

【課題】 生体適合性、生体組織に対する密着性あるいは接着性を有する、医療用材料に有用なリン酸カルシウム系の粒子と高分子基体とからなるリン酸カルシウム-高分子複合体、その製造法、該複合体を用いてなる医療用材料を提供する。

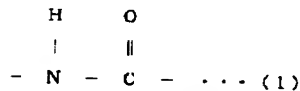
【解決手段】 活性基を有するリン酸カルシウム系の粒子と、活性基を有する高分子基体とからなる複合体であって、リン酸カルシウム系の粒子の活性基と高分子基体の活性基とを化学反応させてなるリン酸カルシウム-高分子複合体。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 活性基を有するリン酸カルシウム系の粒子と、活性基を有する高分子基体とからなる複合体であって、リン酸カルシウム系の粒子の活性基と高分子基体の活性基とを化学反応させてなるリン酸カルシウム-高分子複合体。

【請求項2】 リン酸カルシウム系の粒子と高分子基体とが、下記式(1)

【化1】



で示される構造の分子鎖により結合していることを特徴とする請求項1記載のリン酸カルシウム-高分子複合体。

【請求項3】 活性基を有するリン酸カルシウム系の粒子と、活性基を有する高分子基体を用いてリン酸カルシウム-高分子複合体を製造するにあたり、リン酸カルシウム系の粒子の活性基と高分子基体の活性基とを反応させ、化学結合させることを特徴とするリン酸カルシウム-高分子複合体の製造方法。

【請求項4】 活性基を有するリン酸カルシウム系の粒子が表面にアミノ基を有するリン酸カルシウム系化合物粒子であり、活性基を有する高分子基体が、表面にカルボキシル基を有するビニル系重合性単量体をグラフト重合させたシリコーンゴムである請求項3に記載のリン酸カルシウム-高分子複合体の製造方法。

【請求項5】 請求項1又は2に記載の複合体を用いてなる医療用材料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、生体適合性、生体組織に対する密着性あるいは接着性を有する、医療用材料に有用なリン酸カルシウム系の粒子と高分子基体とからなるリン酸カルシウム-高分子複合体、その製造法、該複合体を用いてなる医療用材料に関する。

【0002】

【従来の技術】 シリコーンゴムは、生体不活性、長期安定性、強度、柔軟性等の特性を持っているため、医療用材料として広く用いられている。例えば、経皮カテーテルとして古くから用いられているが、生体不活性であるために、経皮部において生体組織との接着が起こらず、皮膚の down growth (上皮組織がカテーテル表面に沿って内部へ陥入していく現象)、及び陥入部位における細菌感染の危険性が常に問題となってきた。

【0003】 一方、ハイドロキシアパタイトを始めとするリン酸カルシウム系化合物は、生体活性材料として単独、または無機材料、有機高分子と複合化させて医療分野において広く用いられている。

【0004】 例えば、経皮カテーテル等の部材として用

いられる経皮端子として、ハイドロキシアパタイト緻密体(特開昭59-174146号公報)、リン酸3カルシウム及び/又はリン酸4カルシウム(特開昭60-92768号公報)、リン酸カルシウム系ガラス及び/又はバイオガラス(特開昭63-9435号公報)、ハイドロキシアパタイト焼結体(H. Aoki, et. al., Med. Prog. Technol., 12, 第213頁(1997年))等を使用することが提案されている。しかしながらこれらの材料は、脆く、衝撃で破損する恐れがあること、成型加工が困難であること、また、端子の開通孔内に挿入するカテーテル、あるいは金属製部材と端子間の結合がなく、それらの部材と端子間の間隙から細菌感染が起こる可能性があること等の問題があった。

【0005】 また、シリコーンゴムとハイドロキシアパタイトを複合化したものとして、シリコーンゴム製カテーテル表面にハイドロキシアパタイトの薄膜を形成させた経皮器具(M. Paul, et. al., ASAIO J., 40, M896(1994年))が提案されている。しかしこれは、カテーテル表面に生成した薄膜が、ハイドロキシアパタイトが分解して生成した酸化カルシウムや非晶質リン酸カルシウム系化合物を含んだ多孔体であること、また、亀裂が存在することから、シリコーンゴム基体に対する薄膜の接着強度に乏しいという問題があった。

【0006】 特公平5-33634号公報には、表面改質を施したリン酸カルシウム系化合物の表面でモノマーを加熱重合することによるハイドロキシアパタイトと有機材料の複合化が提案されている。しかし、この方法により提供される端子は、生体との柔軟性の差が大きく、力学的ストレスがかかった場合に、接合部に応力集中が起こり、接合部の剥離、生体組織の損傷をもたらす恐れがあった。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の第1の目的は、生体適合性、生体組織に対する密着性、接着性を有する医療用材料に有用なリン酸カルシウム系の粒子と高分子基体とからなるリン酸カルシウム-高分子複合体を提供することにある。本発明の第2の目的は、リン酸カルシウム-高分子複合体の製造法を提供することにある。本発明の第3の目的は、生体適合性、生体組織に対する密着性、接着性を有するリン酸カルシウム-高分子複合体を用いてなる医療用材料を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、前述の問題点を解決すべく鋭意研究を行った結果、シリコーンゴム、ポリウレタン等の高分子基体表面にリン酸カルシウム系の粒子を化学結合により強固に固定する手法を見だし、また、該手法により得られるリン酸カルシウム-高分子複合体が経皮端子、経皮カテーテル等の医療用

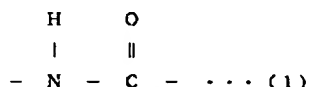
途に好適に応用しうることを見出し、本発明を完成した。すなわち本発明によれば、リン酸カルシウム系の粒子と高分子基体とが化学結合により結合していることを特徴とするリン酸カルシウム-高分子複合体が提供される。すなわち、本発明は以下の(一)~(五)である。

(一) 活性基を有するリン酸カルシウム系の粒子と、活性基を有する高分子基体とからなる複合体であって、リン酸カルシウム系の粒子の活性基と高分子基体の活性基とを化学反応させてなるリン酸カルシウム-高分子複合体。

(二) リン酸カルシウム系の粒子と高分子基体とが、下記式(1)

【0009】

【化2】



【0010】で示される構造の分子鎖により結合していることを特徴とする前記(一)に記載のリン酸カルシウム-高分子複合体。

(三) 活性基を有するリン酸カルシウム系の粒子と、活性基を有する高分子基体を用いてリン酸カルシウム-高分子複合体を製造するにあたり、リン酸カルシウム系の粒子の活性基と高分子基体の活性基とを反応させ、化学結合させることを特徴とするリン酸カルシウム-高分子複合体の製造方法。

(四) 活性基を有するリン酸カルシウム系の粒子が表面にアミノ基を有するリン酸カルシウム系化合物粒子であり、活性基を有する高分子基体が、表面にカルボキシル基を有するビニル系重合性単量体をグラフト重合させたシリコーンゴムである前記(三)に記載のリン酸カルシウム-高分子複合体の製造方法。

(五) 前記(一)又は(二)に記載の複合体を用いてなる医療用材料。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明は、リン酸カルシウム系の粒子と高分子基体とが、特定の構造を含む分子鎖により化学結合していることを特徴とするリン酸カルシウム-高分子複合体を提供する。このリン酸カルシウム-高分子複合体は、表面に反応性の活性基を導入したリン酸カルシウム系の化合物からなる粒子と、反応性の活性基を有する高分子基体とを反応させ、両者間に化学結合を導入することにより製造することができる。例えば、表面に反応性の活性基を導入したリン酸カルシウム系の化合物からなる粒子に、表面にアミノ基を導入したリン酸カルシウム系の化合物からなる粒子を用い、更に反応性の活性基を導入した高分子基体として、表面にカルボキシル基を有するビニル系重合性単量体をグラフト重合させたシリコーンゴムを用いて、化学反応させることで、リン酸カルシウム系化合物と高分子基体とからなる複合体

であるリン酸カルシウム-高分子複合体を得ることができる。このようなリン酸カルシウム系の化合物からなる粒子と高分子基体とからなる複合体は、医療用材料として使用することができる。以下に、本発明のリン酸カルシウム-高分子複合体について、詳細に説明する。本発明の複合体は、活性基を有するリン酸カルシウム系の化合物からなる粒子と、活性基を有する高分子基体とが化学結合により結合されていることを特徴とする。本発明の活性基を有するリン酸カルシウム系の粒子に用いられる素材としては、表面に活性基を有しうるリン酸カルシウム系の素材であれば、いかなるものでももちいることができるが、好ましくはハイドロキシアパタイト、リン酸水素カルシウム、リン酸3カルシウム、リン酸4カルシウム、炭酸アパタイト、オキシアパタイト、ヒロリン酸アパタイト、リン酸8カルシウム、フッ素アパタイト、塩素アパタイト、ハイドロキシアパタイトの水酸イオン、リン酸イオンの一部が炭酸イオン、塩化物イオン、フッ化物イオン等で置換された化合物、又はこれらの混合物等からなるリン酸カルシウム系化合物を素材として挙げることができる。特に、生体組織との親和性、生体環境における安定性からハイドロキシアパタイトを好ましく挙げることができる。これらのリン酸カルシウム系化合物は、湿式法、乾式法、加水分解法、又は水熱法等の公知の製造法により人工的に製造されたものであっても、また、骨、歯等から得られる天然由来のものであっても共にリン酸カルシウム系の粒子の素材として好ましく使用できる。本発明において好ましく使用できるリン酸カルシウム系の粒子の形状は、化学結合により高分子基体表面に固定できる程度の粒子であれば、いかなるものでも良いが、粒径が0.001~1000μmのものが好ましく、特に、0.01~100μmのものが好ましい。粒径が0.001μm未満である場合、本発明の複合体を生体内に埋入した場合に、高分子基体表面に固定されたリン酸カルシウム系の化合物からなる粒子が溶出して失われ、本発明の複合体が有する生体に対する接着性等の好ましい性質を示さない恐れがあるため好ましくなく、1000μmを越える場合、リン酸カルシウム系の化合物からなる粒子と高分子基体との結合が相対的に弱くなり、容易に本発明の複合体が破壊されてしまう恐れがあるため好ましくない

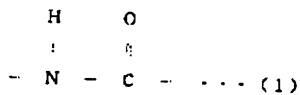
【0012】本発明の活性基を有する高分子基体とは有機高分子からなる表面を有しているもので、活性基を有する状態にしうる有機高分子であれば、いかなる有機高分子であっても用いることができるが、好ましくは、例えばシリコーンポリマー(シリコーンゴムであっても良い)、ポリエチレングリコール、ポリアルキレングリコール、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリアミド、ポリウレタン、ポリスルホン、ポリエーテル、ポリエーテルエーテルケトン、ポリアミン、ポリウレア、ポリイミド、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポ

リテトラフルオロエチレン、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリメタクリル酸メチル、ポリアクリロニトリル、ポリスチレン、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル等の合成高分子；セルロース、アミロース、アミロペクチン、キチン、キトサン等の多糖類、コラーゲン等のポリペプチド、ヒアルロン酸、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸等のムコ多糖類等の天然高分子を好ましく挙げる事ができる。

【0013】リン酸カルシウム系の化合物からなる粒子と高分子基体との複合体を形成するにあたり、リン酸カルシウム系の化合物からなる粒子と高分子基体を結合する化学結合は、リン酸カルシウム系化合物粒子と高分子基体間の結合強度が十分に得られるものであればいかなる化学結合でも良いが、下記式に示す構造を有する化学結合を好ましく挙げる事ができる。

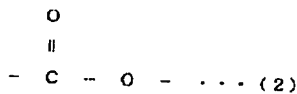
【0014】

【化3】



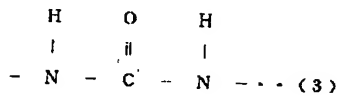
【0015】

【化4】



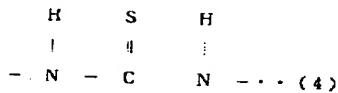
【0016】

【化5】



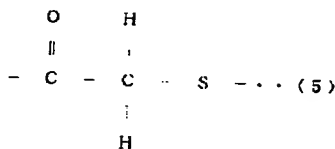
【0017】

【化6】



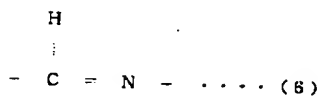
【0018】

【化7】



【0019】

【化8】



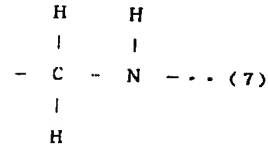
【0020】

【化9】

(4)

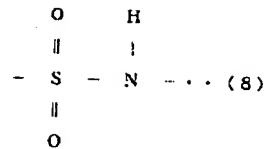
特開2001-172511

6



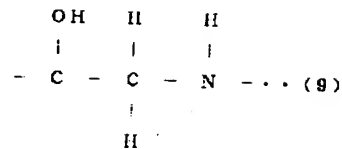
【0021】

【化10】



【0022】

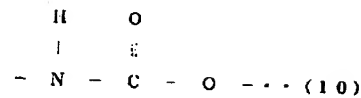
【化11】



20

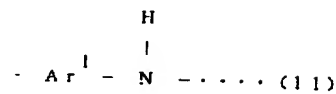
【0023】

【化12】



【0024】

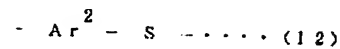
【化13】



30

【0025】

【化14】



【0026】

【化15】



【0027】

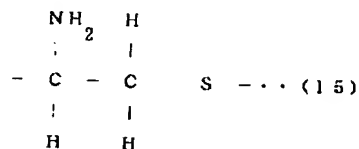
【化16】



40

【0028】

【化17】



【0029】これらの構造は、リン酸カルシウム系の化合物からなる粒子表面の活性基と高分子基体表面の活性基との間の反応によって得られる。より好ましくは、前

記式(1)で表されるアミド結合である。式(1)で示されるアミド結合は、アミノ基とカルボキシル基、アジドカルボニル基、クロロカルボニル基、N-ヒドロキシスクシンイミドカルボン酸エステル、酸無水物等；カルボキシル基とN-アセチルアミノ基、N-トリメチルシリルアミノ基等；イソシアナト基とカルボキシル基等の活性基間の反応により得られる。適切な反応条件はそれぞれの組み合わせによって異なり、組み合わせの活性基間の反応が進めばいかなる反応条件でも良いが、例えばアミノ基とカルボキシル基の組み合わせの場合、1重量部の活性基を有する高分子基体に対し、0.001~100重量部の活性基を有するリン酸カルシウム系化合物粒子を0.1~1000重量部の水、あるいはトルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；アルコール類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒等の有機溶媒中に加え、攪拌、分散させた所に高分子基体を1分~24時間浸漬し、高分子基体表面に吸着させ、その後160~200℃、0.01~10mmHg、1~24時間の条件で反応させる固相縮合法；有機溶媒中、活性基を有するリン酸カルシウム系化合物粒子、活性基を有する高分子基体と公知の縮合剤、例えばカルボニルジイミダゾール、カルボジイミド等を投入し、反応させる方法等が挙げられる。固相縮合法を用いる場合、高分子基体1重量部に対し活性基を有するリン酸カルシウム系化合物粒子が0.001重量部以下では基体表面に均一にリン酸カルシウム系化合物粒子が吸着せず、均一な被覆表面を形成できなくなる恐れがあるため好ましくなく、100重量部以上では経済的に得策でないため好ましくない。また、溶媒の量は0.1重量部以下では基体表面に均一にリン酸カルシウム系化合物粒子が吸着せず、均一な被覆表面を形成できなくなる恐れがあるため好ましくなく、1000重量部以上では経済的に得策でないため好ましくない。また、粒子を基体表面に吸着させた後の反応温度は160℃以下では縮合反応が十分に進行しない恐れがあるので好ましくなく、200℃以上では基体の劣化等が起こる恐れがあるため好ましくない。反応時の減圧度は0.01mmHg以下では装置等の設備面において経済的に不利となるので好ましくなく、10mmHg以上では縮合反応が起こりにくく反応時間を長時間にする必要があるため好ましくない。

【0030】式(2)で示されるエステル結合は、活性基であるカルボキシル基と、ヒドロキシル基、ジアソカルボニル基、ジアソアルキル基等の活性基間の反応により得られる。適切な反応条件はそれぞれの組み合わせによって異なり、組み合わせの活性基間の反応が進めばいかなる反応条件でも良いが、例えばカルボキシル基とヒドロキシル基の組み合わせの場合、有機溶媒中、カルボキシル基とカルボニルジイミダゾールを反応させた後、ヒドロキシル基を反応させる方法等が挙げられる。

【0031】式(3)で示される尿素結合は、活性基であるアミノ基と活性基であるイソシアナト基等との反応により得られる。反応条件としては、反応が進行すればいかなる反応条件でも良いが、例えば有機溶媒中室温でアミノ基とイソシアナト基を反応させる方法等が挙げられる。

【0032】式(4)で示されるチオ尿素結合は、活性基であるアミノ基と活性基であるイソチオシアナト基等との反応により得られる。反応条件としては、反応が進行すればいかなる反応条件でも良いが、例えばpH9の炭酸ナトリウム緩衝液中0℃~室温でアミノ基とイソシアナト基を1~24時間反応させる方法等が挙げられる。

【0033】式(5)で示されるβ-ケトチオエーテル結合は、活性基であるメルカプト基と活性基であるα-ハロアセチル基等の反応により得られる。反応条件としては、反応が進行すればいかなる反応条件でも良いが、例えば水中、室温、pH7~8の弱アルカリ条件下で、メルカプト基とα-ハロアセチル基を反応させる方法等が挙げられる。

【0034】式(6)で示される Schiff 塩基構造は、活性基であるアミノ基と、アルデヒド又はケトンの活性基として機能しうる部分との反応により得られる。反応条件としてはアルカリ水溶液中室温で反応させる方法等がある。また、必要に応じて得られた Schiff 塩基構造に例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の公知の還元剤によって還元することによって式(7)で示される2級、3級アミン構造を得ることができる。

【0035】式(8)で示されるスルファミド結合は、活性基であるアミノ基と、塩化スルフォニル基、スルフォニル基等の活性基との反応により得られる。適切な反応条件はそれぞれの組み合わせによって異なり、組み合わせの活性基間の反応が進行すればいかなる反応条件でも良い。例えばアミノ基と塩化スルフォニル基の組み合わせの場合、有機溶媒中、室温でアミノ基と塩化スルフォニル基を反応させる方法、水中、pH9~10のアルカリ条件下で両者を反応させる方法等がある。

【0036】式(9)で示されるヒドロキシ-2級アミン構造は、活性基であるアミノ基と活性基であるエポキシ基との反応により得られる。適切な反応条件は、組み合わせの活性基間の反応が進めばいかなる反応条件でも良いが、例えば水中、室温下pH8~10の条件で反応させる方法等がある。

【0037】式(10)で示されるカルバメート結合は、活性基であるヒドロキシル基と、イソシアナト基、炭酸ジエステル等の活性基との反応により得られる。適切な反応条件は、組み合わせの活性基間の反応が進めばいかなる反応条件でも良いが、ヒドロキシル基とイソシアナト基の組み合わせの場合、例えばトルエン溶媒中還

流下でヒドロキシル基とイソシアナト基を反応させる方法等が挙げられる。

【0038】式(11)で示されるアリールアミン構造は、活性基であるアミノ基と、ハロゲン化アリール基、スルホン化アリール基等の活性基との反応により得られる。適切な反応条件は、組み合わせの活性基間の反応が進めばいかなる反応条件でも良いが、アミノ基とハロゲン化アリール基の場合、例えばアルカリ条件下、水溶液中でアミノ基とハロゲン化アリール基を反応させる方法等が挙げられる。なお、式(11)中の Ar^1 はアリール基を示す。

【0039】式(12)で示されるアリールチオエーテル結合は、活性基であるメルカプト基と、ハロゲン化アリール基、スルホン化アリール基等の活性基との反応により得られる。適切な反応条件は、組み合わせの活性基間の反応が進めばいかなる反応条件でも良いが、例えばメルカプト基とハロゲン化アリール基の場合、例えばメタノール溶媒中、0℃でビペリジンを触媒として用いてメルカプト基とハロゲン化アリール基を反応させる方法等が挙げられる。なお、式(12)中の Ar^2 はアリール基を示す。

【0040】式(13)で示されるスルフィド結合は活性基であるメルカプト基と、活性基として利用しうるスルフィド結合との交換反応により得られる。適切な反応条件は、交換反応が進めばいかなる反応条件でも良いが、pH7～8の水溶液中、室温でメルカプト基とスルフィド結合を反応させる方法等が挙げられる。

【0041】式(14)で示されるチオエーテル結合は活性基であるメルカプト基と、アクリロイル基、マレイン酸イミド等の共役二重結合を有する活性基との反応により得られる。適切な反応条件は、組み合わせの活性基間の反応が進めばいかなる反応条件でも良いが、例えばメルカプト基とアクリロイル基の場合、例えば中性～アルカリ性水溶液中でメルカプト基とアクリロイル基を反応させる方法等が挙げられる。

【0042】式(15)で示されるβ-アミノチオエーテル結合は活性基であるメルカプト基と、アジリジン、イミン等の活性基との反応により得られる。適切な反応条件は、組み合わせの活性基間の反応が進めばいかなる反応条件でも良いが、例えばメルカプト基とアジリジンの場合、例えば水溶液中、弱アルカリ条件下で反応させる方法等が挙げられる。

【0043】これらの活性基の組み合わせは、上記説明にある2対の活性基の組み合わせの表記をそれぞれ

(A、B)として説明すると、Aがリン酸カルシウム系の化合物からなる粒子表面の活性基、Bが高分子基体表面の活性基であってもBがリン酸カルシウム系の化合物からなる粒子表面の活性基、Aが高分子基体表面の活性基であっても、いずれでも良い。例えば、リン酸カルシウム系の化合物からなる粒子表面の活性基は、リン酸カ

ルシウム系の化合物そのものが有するイオン、例えば水酸イオンであっても、粒子表面を公知の表面改質法、例えば分子末端に上記活性基を有するシランカップリング剤等により改質することで導入されたものであっても良い。末端に活性基を有するシランカップリング剤としては、例えば末端にアミノ基、エポキシ基、メルカプト基等を有するものが挙げられる。入手性、反応性、改質操作の簡便性の上から信越化学工業(株)等からの市販品を、好ましく挙げる事ができる。リン酸カルシウム系の化合物からなる粒子表面に公知の表面改質法を用いる場合の適切な反応条件は、反応の種類、改質剤の反応性により異なるが、例えば末端に上記活性基を有するシランカップリング剤を用いる場合、高速攪拌機中にリン酸カルシウム系の化合物からなる粒子1重量部を投入し、その後シランカップリング剤0.0001～10重量部を滴下、もしくはスプレーにより添加し均一に攪拌した後乾燥させる乾式法、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒等の有機溶媒中0.1～1000重量部にリン酸カルシウム系の化合物からなる粒子1重量部、シランカップリング剤0.0001～10重量部を加え、攪拌下で室温～150℃、10分～10日間反応させた後、溶媒、未反応のシランカップリング剤を除去し乾燥させる湿式法等を好ましく用いることができる。湿式法に用いるシランカップリング剤の量はリン酸カルシウム系化合物粒子1重量部に対し0.0001重量部以下では粒子表面に導入される活性基の量が十分でなくなる恐れがあるため好ましくなく、10重量部以上では経済的に得策とならないため好ましくない。溶媒の量は0.1重量部以下では反応系が均一になりにくく、粒子表面を均一に修飾されない恐れがあるため好ましくなく、1000重量部以上では経済的に不利となるため好ましくない。反応温度は室温以下では反応時間を長時間にしなければならず不利であり、150℃以上ではシランカップリング剤末端の活性基が好ましくない副反応を引き起こす可能性があるため好ましくない。

【0044】また、高分子基体表面の活性基は、基体表面の高分子が有する活性基であっても、基体表面を例えば酸、アルカリ処理、コロナ放電、プラズマ照射、表面グラフト重合等の公知の手段によって改質することにより導入されたものであっても良い。基体表面の改質による活性基の導入法は、基体の種類、改質手段によって異なるが、例えば基体としてシリコンポリマーの中でもポリジメチルシロキサン系シリコンゴムを用い、改質手段として表面グラフト重合を用いる場合、まず基体表面をコロナ放電、あるいはプラズマ照射により処理した後、得られた基体1重量部に対し水、あるいはトルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；アルコール類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶

媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒等の有機溶媒0.1～1000重量部、側鎖に活性基を有するビニル系単量体0.001～100重量部を基体とともに反応容器に入れ、十分に脱気した後、減圧下、あるいはアルゴン、ヘリウム、窒素、二酸化炭素等の不活性雰囲気下で40～200℃、10分～24時間重合する方法を好ましく挙げることができる。溶媒の量が0.1重量部以下では基体表面を均一に活性基を導入することが難しくなるため好ましくなく、1000重量部以上では製造コスト的に不利となるため好ましくない。また、ビニル系単量体が0.001重量部以下の場合、基体表面に十分な量の活性基を導入することが難しくなるため好ましくなく、100重量部以上の場合には製造コストが高くなり、経済的に得策ではないため好ましくない。反応温度が40℃以下ではグラフト重合が十分に行われない恐れがあるため好ましくなく、200℃以上では基体となるポリジメチルシロキサン系シリコンゴムが熱により分解、変質を受ける恐れがあるため好ましくない。

【0045】上記表面グラフト重合に用いる重合性単量体としては、リン酸カルシウム系の化合物からなる粒子表面の活性基と反応し化学結合を作りうる活性基を側鎖に有していればいかなるものでも良いが、例えば、(メタ)アクリル酸(以下、本発明における(メタ)アクリル酸とは、メタクリル酸及び/又はアクリル酸を意味するものとする。)、アコニット酸、イタコン酸、メサコン酸、シトラコン酸、フマル酸、マレイン酸、ビニルスルホン酸、アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸、ビニルスルホン酸、及びこれらの各種金属塩、及びハロゲン化物；(メタ)アクリルアミド、2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、(メタ)アクリル酸モノグリセロール、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、N-ビニルピロリドン、N-(メタ)アクリロイルピロリドン、アクリロイルモルホリン、マレイン酸イミド、無水マレイン酸；アミノスチレン、カルボキシスチレン等のスチレン系単量体；グリシジル(メタ)アクリレート、(メタ)アクリロイルオキシエチルトリメトキシシラン、ビニルベンジルアミン等を好ましく挙げることができる。

【0046】さらに必要に応じて本発明のリン酸カルシウム-高分子複合体の上に、更にリン酸カルシウム系の化合物を重層させることにより、リン酸カルシウム系の化合物の層の厚さを増すことができる。重層させるに当たっては、重合性単量体とリン酸カルシウム系の化合物からなる粒子を混合して該複合体の上に重層し、その後、熱、光、あるいは放射線等により単量体を重合させ、固化させる方法、該複合体をカルシウムイオンとリン酸イオンを含む溶液中に浸漬し、リン酸カルシウム系化合物を析出させる方法、該複合体をカルシウムイオンを含む溶液とリン酸イオンを含む溶液に交互に浸漬し、

リン酸カルシウム系化合物を析出させる方法等が挙げられる。また、重層させるに当たって重合性単量体とリン酸カルシウム系の化合物からなる粒子を混合して該複合体の上に重層し、その後、熱、光、あるいは放射線等により単量体を重合させ、固化させる方法の場合、適当な形状の型を用いることで所望の形状に重層させることができる。

【0047】本発明のリン酸カルシウム-高分子複合体は、従来の経皮カテーテル、経皮端子と比べ、柔軟性があり、リン酸カルシウム系化合物層と高分子基体間の強度や、生体に対する密着性、生体適合性に優れており、また、成形した高分子基体をもとにしてリン酸カルシウム-高分子複合体を形成させることができるため、複雑な形状の複合体を容易に製造することができる。また、さらに複合化された表面にリン酸カルシウム系化合物を重層させることができ、任意の厚さのリン酸カルシウム系化合物層を形成させることができる。上記種々の形態にすることができる本発明の複合体は、柔軟性、強度、生体に対する密着性、生体適合性に優れるため、経皮カテーテル、経皮端子等の経皮医療器具；人工血管、人工気管等の人工臓器等の医療用材料として好適に使用することができる。

【0048】

【発明の効果】本発明の複合体は、柔軟性、強度、生体に対する密着性、生体適合性に優れるため、経皮カテーテル、経皮端子等の経皮医療器具；人工血管、人工器官等の人工臓器等の医療用材料として好適に適用することができる。本発明の製造法では、上記複合体を容易に得ることができ、また、容易に複雑な形状の複合体の製造も可能である。

【0049】

【実施例】以下、実施例及び比較例により本発明をさらに詳細に説明する。

実施例1

リン酸カルシウム系化合物粒子として平均粒径2μmの球形のヒドロキシアパタイト粒子(未改質ヒドロキシアパタイト粒子)5.0g、リン酸カルシウム系化合物粒子表面の改質剤として分子末端にアミノ基を有するシランカップリング剤(信越化学工業(株)製KBE903、)5.0ml、トルエン250mlをかきまぜ機、温度計、還流管を付した三ツ口フラスコにとり、24時間還流下に反応させることにより、表面にアミノ基を導入したヒドロキシアパタイト粒子(改質ヒドロキシアパタイト粒子)を作製した。一方、高分子基体としての厚さ0.3mmのシリコンゴムシートの表面をコロナ放電により処理し、重合管中に10重量%のアクリル酸水溶液25mlとともに入れ、減圧下で脱気した後封管して60℃で1時間重合し、アクリル酸をシリコンゴムシート表面にグラフト重合することによって、表面にカルボキシル基を導入したシリコンゴムシート

を得た。得られたカルボキシル基導入シリコーンゴムシートは流水中で洗浄した。次いで、前記の表面にアミノ基を導入したハイドロキシアパタイト粒子0.15gと前記の表面グラフト化処理シリコーンゴムシートより直径1cmの円形に切り抜いたカルボキシル基導入シリコーンゴムシートを10mlの水中に投入し、1時間激しく攪拌してシリコーンゴム表面にハイドロキシアパタイト粒子を吸着させた。その後ハイドロキシアパタイト粒子が吸着したシリコーンゴムシートを取り出し、流水中で洗浄した。さらに、得られたシリコーンゴムシートを180℃、1mmHgの条件で6時間加熱し、アミド結合を形成させることによりハイドロキシアパタイト粒子と高分子基体の複合体を得た。この複合体の表面を走査型電子顕微鏡により観察した。得られた電子顕微鏡像を図1に示す。この複合体を激しく攪拌しながら界面活性剤ドデシル硫酸ナトリウム水溶液中、24時間洗浄し、その後水洗して、表面を走査型電子顕微鏡により観察した。得られた電子顕微鏡像を図2に示す。その結果、粒子の脱落は起こっておらず、粒子-基体間の結合が強固なものであることが確認された。

【0050】比較例1

リン酸カルシウム系化合物粒子として平均粒径2μmの球形のハイドロキシアパタイト粒子（未改質ハイドロキシアパタイト粒子）5.0gを準備した。高分子基体と*

表1 未改質ハイドロキシアパタイト粒子とアミノ基導入ハイドロキシアパタイト粒子のX線光電子分光分析結果

試料	Ca (原子%)	P (原子%)	O (原子%)	C (原子%)	Si (原子%)	N (原子%)
未改質ハイドロキシアパタイト	19.5	14.2	56.1	10.2	0.0	0.0
アミノ基導入ハイドロキシアパタイト	16.1	11.6	49.3	14.1	4.2	4.7

【0053】参考例2

実施例1で用いた表面未処理のシリコーンゴムシートと、表面改質により得られた洗浄済みカルボキシル基導入シリコーンゴムシートの表面について全反射赤外分光法により測定した。それぞれの結果を図4に合わせて示す。また、カルボキシル基導入シリコーンゴムシートの表面を走査型電子顕微鏡により観察した。得られた電子顕微鏡像を図5に示す。なお、実施例1で作成したハイドロキシアパタイト-シリコーンゴムの複合体の表面をFT-IRでチェックしたが、結合部は固体粒子に遮られ確認できなかった。

*として表面を流水中で洗浄した厚さ0.3mmのシリコーンゴムシートを準備した。次いで、ハイドロキシアパタイト粒子0.15gと直径1cmの円形に切り抜いたシリコーンゴムシートを10mlの水中に投入し、1時間激しく攪拌してシリコーンゴム表面にハイドロキシアパタイト粒子を吸着させた。その後ハイドロキシアパタイト粒子が吸着したシリコーンゴムシートを取り出し、流水中で洗浄した。さらに、得られたシリコーンゴムシートを180℃、1mmHgの条件で6時間加熱した。このシリコーンゴムを激しく攪拌しながら界面活性剤ドデシル硫酸ナトリウム水溶液中、24時間洗浄し、その後水洗して、表面を走査型電子顕微鏡により観察した。得られた電子顕微鏡像を図3に示す。その結果、粒子の結合は起こっておらず、活性基を有していないリン酸カルシウム系の粒子と、活性基を有していない高分子基体を用いた物理吸着のみでは粒子-基体間の固定がされないことが確認された。

【0051】参考例1

実施例1に用いた改質ハイドロキシアパタイト粒子と未改質ハイドロキシアパタイト粒子の表面をX線光電子分光法により分析し、表面の元素組成を算出した。結果を表1に示す。

【0052】

【表1】

30 【図面の簡単な説明】

【図1】 実施例1で得たリン酸カルシウム-高分子複合体の電子顕微鏡像。

【図2】 実施例1で得た洗浄後のリン酸カルシウム-高分子複合体の電子顕微鏡像。

【図3】 比較例1で得たシリコーンゴムシートの電子顕微鏡像。

【図4】 全反射赤外分光分析結果。

【図5】 カルボキシル基導入シリコーンゴムシートの電子顕微鏡像。

【図1】

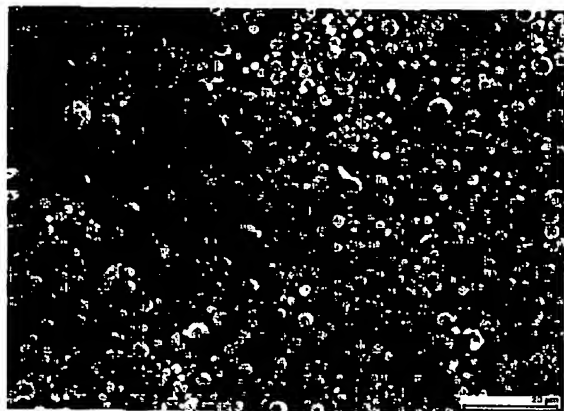


図 1

実施例1に示す本発明の複合体の電子顕微鏡像

【図2】



図 2

実施例1に示す本発明の複合体の電子顕微鏡像（洗浄後）

【図3】

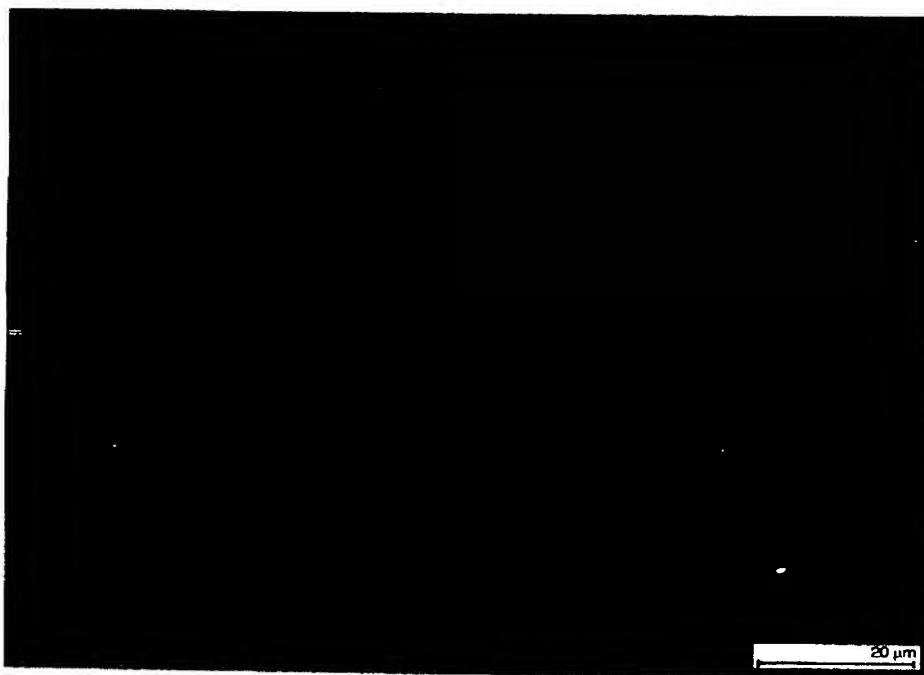
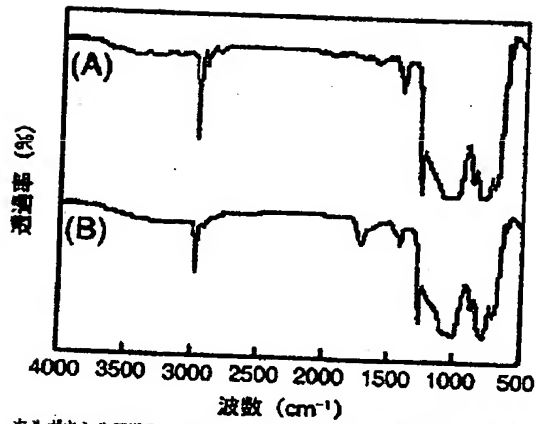


図 3

比較例1で得られた複合体の電子顕微鏡像

【図4】



カルボキシル基導入シリコーンゴムシートの全反射赤外分光分析結果

(A)：未処理のシリコーンゴムシート

(B)：カルボキシル基導入シリコーンゴムシート

図 4

【図5】

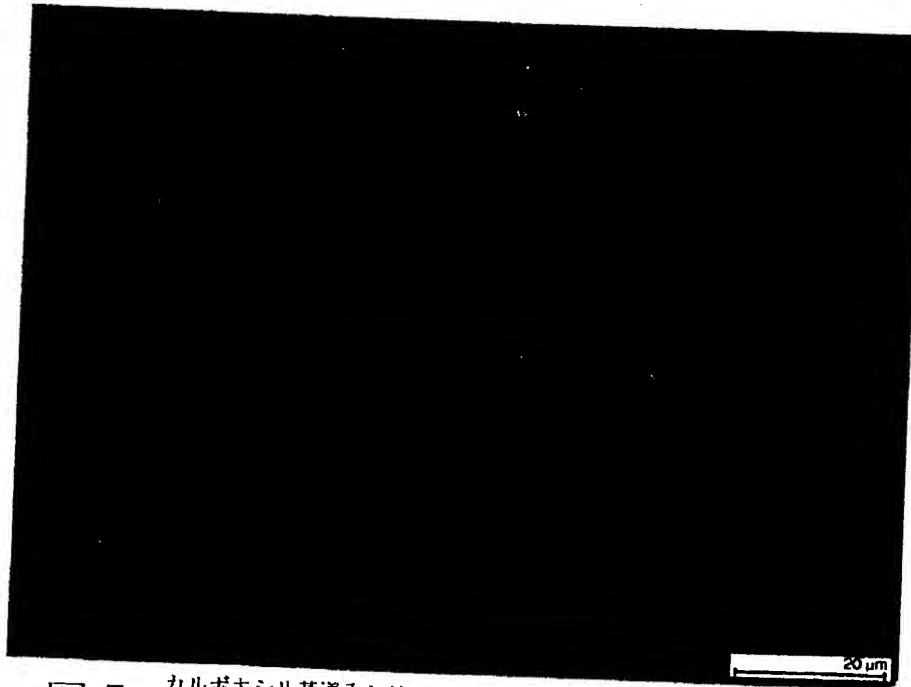


図 5 カルボキシル基導入シリコーンゴムシートの電子顕微鏡像

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	タームコード (参考)
C 0 8 K	9/06	C 0 8 K	9/06
C 0 9 C	3/12	C 0 9 C	3/12

F ターム (参考) 4C081 AB13 AC06 AC08 BA13 BA14
 BB04 BC02 CA021 CA031
 CA051 CA081 CA091 CA131
 CA161 CA171 CA181 CA211
 CA231 CA232 CA271 CA281
 CC03 CC07 CF011 CF021
 CF031 CF041 DA02 DB02
 DC03 DC04 DC05 DC13 EA15
 4J002 BN171 CP171 DH046 FB146
 GB01
 4J037 AA10 CC01 CC12 CC13 CC14
 CC15 CC16 CC21 CC24 CC25
 CC26 CC27 CC28 CC29 EE03
 EE04 EE28 EE43 FF28 FF30

THIS PAGE BLANK (USPTO)